

Stellungnahme zu ketogenen und kohlenhydratarmen Diäten bei Menschen mit Krebs

Nicole Erickson, Daniel Buchholz, Jutta Hübner für die Arbeitsgemeinschaft Prävention und Integrative Onkologie (PRIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Seit mehreren Jahren werden Menschen mit Krebs Diäten angeboten, die in unterschiedlichem Ausmaß kohlenhydratarm sind. Als Begründung für diese – teilweise auch als ketogene Diäten bezeichneten Ernährungsformen – wird angeführt, dass der Stoffwechsel von Tumorzellen von Kohlenhydraten abhängig sei. Je nach Interpretation der Daten versprechen diese Diäten entweder einen direkten Einfluss auf das Tumorwachstum, die Metastasierung sowie eine Verbesserung der Wirksamkeit von Chemo- und/oder Strahlentherapie oder eine bessere Verträglichkeit insbesondere der Chemotherapie. Aufgrund der vorliegenden Datenbasis kann eine Anwendung einer kohlenhydratarmen oder ketogenen Diät für diese Indikation jedoch nicht empfohlen werden.

Ketogene und kohlenhydratarme Diäten

Ketogene oder kohlenhydratarme Diäten existieren mittlerweile in mehreren Varianten und unter verschiedenen Bezeichnungen. Ihre Gemeinsamkeiten sind, dass sie sich im Vergleich zu den nationalen Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) durch einen hohen Fettanteil bei gleichzeitig geringem Kohlenhydratanteil von meistens unter 70 g täglich auszeichnen [1–5].

Durchgeführt unter enger Begleitung eines gut geschulten interdisziplinären Teams ist die ketogene Diät eine wirksame nicht-pharmakologische Therapieoption für Patienten mit GLUT1-Defekt, Pyruvat-Dehydrogenase-Mangel und bei Kindern mit therapierefraktärer Epilepsie, bei denen bereits mindestens zwei klinische Versuche mit antiepileptischen

Medikamenten gescheitert sind [6, 7].¹ Diese Diäten werden jedoch seit einigen Jahren auch für Patienten mit einer Krebserkrankung empfohlen.

Der Arbeitskreis Ernährung der Arbeitsgemeinschaft Prävention und Integrative Onkologie (PRIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) nimmt dazu folgendermaßen Stellung:

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine Humanstudien vor, die belegen, dass eine ketogene oder kohlenhydratarme Diät

- das Wachstum oder die Metastasierung eines Tumors beim Menschen verhindern bzw. zurückdrängen kann
- die Wirksamkeit einer Chemo- und/oder Strahlentherapie verbessert.

Grundlage der Hypothesen zu antitumoralen Effekten einer ketogenen

bzw. kohlenhydratarmen Diät ist der „Warburg-Effekt“. Dieser besagt, dass maligne Zellen ihren Energiebedarf präferenziell über die Glykolyse und nicht über die oxidative Phosphorylierung decken. Eine kohlenhydratarme bzw. ketogene Diät soll daher über eine Verminderung der Glukoseverfügbarkeit das Energieangebot der Tumorzellen verknappen [8].

Evidenzlage

Präklinische Evidenz

Zu kohlenhydratarmen bzw. ketogenen Diäten liegen eine Reihe von Zell- und Tierexperimenten vor. Die Ergebnisse dieser Experimente

¹ Lesen Sie hierzu den Fortbildungsbeitrag „Ketogene Diät – eine Herausforderung für Patienten und Fachkräfte“ in ERNÄHRUNG UMSCHAU 8/2017.

sind nicht eindeutig und teilweise konträr. In einigen Experimenten konnte das Tumorwachstum verlangsamt werden. In anderen kam es jedoch nach einiger Zeit unter einer ketogenen bzw. kohlenhydratarmen Diät zu stammzellartigen Veränderung von Tumorzellen [8–15].

In Tierexperimenten kam es teilweise nach initialer Verlangsamung zu einem beschleunigten Wachstum der Tumorzellen. Darüber hinaus zeigen einige Experimente, dass nur bei denjenigen Tieren eine initiale Wachstumsverlangsamung des Tumors zu sehen war, bei denen es auch zu einer Gewichtsabnahme kam. Darüber hinaus konnten Tierexperimente zeigen, dass das Entscheidende für eine Verlangsamung des Tumorwachstums die Gewichtsabnahme ist und zwar unabhängig von der Diät (kohlenhydratarm oder fettarm) [10, 16–18].

Klinische Evidenz

In einem aktuellen systematischen Review zur isokalorischen ketogenen Diät bei Menschen mit malignen Tumoren wurden 15 Studien (8 prospektive Studien, 2 retrospektive Studien, 5 Fallberichte) mit insgesamt 330 Patienten eingeschlossen.

Hypokalorische Diäten kommen für Tumorpatienten aufgrund des immanenten Gewichtsverlustes und der damit nachweislich verbundenen Verschlechterung der Prognose nicht infrage.

In den eingeschlossenen Studien folgten 177 (53 %) der Patienten einer isokalorischen ketogenen Diät. Von diesen beendeten lediglich 67 Patienten (37 %) die Studien. Aufgrund der mangelnden Homogenität des Tumortyps, der Tumorlokalisation und des Tumorstadiums konnten die Studienergebnisse nicht verglichen werden. Endpunkte der eingeschlossenen Untersuchungen waren Machbarkeit, die Lebensqualität der Patienten und die Adhärenz, nicht jedoch die antitumorale Wirkung einer ketogenen Diät. Keine

der Studien konnte eine Rückbildung von Tumoren, eine Verlängerung der Überlebenszeit, eine Verbesserung des Therapieansprechens oder eine Verminderung von Nebenwirkungen durch die ketogene Diät belegen [5].

Nebenwirkungen

Die möglichen Nebenwirkungen kohlenhydratarmer und ketogener Diäten und deren Bedeutung für Krebspatienten sollten nicht übersehen werden. Zu den dokumentierten Nebenwirkungen gehören u. a.: Übelkeit, Appetitmangel, Gewichtsverlust, Obstipation, Hyperlipidämie, Arteriosklerose, Hypercholesterinämie, fehlendes Durstgefühl, Nierensteine, Pankreatitis, Dehydratation, Selenmangel und Sedierung [6, 19, 20]. Diese Nebenwirkungen einer Krebsdiät sind ohne das Wissen des Onkologen kaum von den Folgeerscheinungen der Tumorerkrankung oder -therapie zu differenzieren. Entsprechend kann es bei ihrem Auftreten zu wesentlichen Fehlentscheidungen in der Therapie kommen.

Ketogene und kohlenhydratreduzierte Diäten können zur Entstehung einer Mangelernährung beitragen. FINE et al. beobachteten bereits im Jahr 2013 ein Gewichtsverlust von 4 % ($\pm 6,1$ %) innerhalb von 28 Tagen bei Krebs-Patienten unter einer ketogenen Diät [21]. TAN-SHLALABY et al. berichteten, dass 73 % der Studienteilnehmer unter ketogener Diät in einem Zeitraum von 16 Wochen durchschnittlich $7,5 \pm 5,8$ kg Körpergewicht abnahmen [22]. URBAIN et al. (2017) berichten in einer Studie bei gesunden Probanden unter ketogener Diät eine Gewichtsabnahme von $2,0 \pm 1,9$ kg Körpergewicht, obwohl die durchschnittliche Energieaufnahme nicht reduziert war und bestätigen damit frühere Hinweise, dass aufgrund der metabolischen Veränderungen isokalorische ketogene Diäten zur Gewichtsabnahme beitragen können [23]. Die genann-

ten Gewichtsverluste stammen aus Studien mit einer intensiven ernährungsmedizinischen Begleitung der Patienten. Mit hoher Wahrscheinlichkeit sind die Verluste bei Patienten, die diese Diäten unter weniger optimalen Bedingungen durchführen, noch bedrohlicher.

In Übereinstimmung mit der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) (2015) und der Leitlinie der *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) (2016) ist ein onkologischer Patient bereits bei einer 5 %-igen unbeabsichtigten Gewichtsabnahme in einem Zeitraum von 3 Monaten als mangelernährt einzustufen und ernährungstherapeutisch zu behandeln. Obwohl diese Leitlinien eine Erhöhung der Fettzufuhr bei Patienten mit Tumorkachexie befürworten um die Energiedichte zu erhöhen, betonen die Autoren, dass dies ohne Kohlenhydratrestriktion durchzuführen ist [24]. In einem gemeinsamen Positionspapier hat die Arbeitsgemeinschaft Prävention und Integrative Onkologie (PRIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) zusammen mit mehreren Verbänden auf die erhebliche medizinische und psychologische Bedeutung der Mangelernährung hingewiesen [25].²

Fazit

Aufgrund der aktuellen Datenlage können kohlenhydratarme oder ketogene Diäten als ergänzende Therapie und allgemein für Menschen mit Krebserkrankungen nicht empfohlen werden. Patienten, die sich für kohlenhydratarme oder ketogene Diäten interessieren, sollten frühzeitig und intensiv zu den möglichen negativen Auswirkungen sowie dem Umfang der Lebensmittelrestriktionen und

²  Positionspapier „Für eine Verbesserung der Ernährungsversorgung bei Menschen mit Krebs in Deutschland“ erschienen in ERNÄHRUNGS UMSCHAU 2/2016.

zum notwendigen Zeitaufwand beraten werden. Onkologische Patienten mit einer Gewichtsabnahme sollten gefragt werden, ob sie eine solche Diät verfolgen und ggf. beraten werden. Sollten Patienten trotz einer intensiven ernährungstherapeutischen Beratung eine kohlenhydratarme oder ketogene Diät durchführen, sind engmaschige interdisziplinäre Aufsicht sowie Kontrollen des Gewichts, der Körperzusammensetzung und Laborparameter angezeigt, um rechtzeitig intervenieren zu können.

Nicole Erickson, M. Sc., RD¹
Dr. Daniel Buchholz, MPH, RD²
Prof. Dr. Jutta Hübner³

¹ Krebszentrum München – Comprehensive Cancer Center (CCC LMU) am Klinikum der Universität München
 Campus Großhadern
 Marchioninstr. 15
 81377 München

² Universitätsmedizin Mainz
 Staatlich anerkannte Schule für Diätassistenten

³ Klinik für Innere Medizin II
 Hämatologie und Internistische Onkologie
 E-Mail: jutta.huebner@med.uni-jena.de

Interessenkonflikt

Nicole ERICKSON erhielt Honorare und Vortragshonorare von B. Braun, CSL Behring, Hipp Deutschland und Fresenius Kabi.

Die übrigen Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Kossoff EH (2008) International consensus statement on clinical implementation of the ketogenic diet: agreement, flexibility, and controversy. *Epilepsia* 49(Suppl 8): 11–13
- Lee PR, Kossoff EH (2011) Dietary treatments for epilepsy: management guidelines for the general practitioner. *Epilepsy Behav* 21: 115–121
- Kossoff EH, Wang HS (2013) Dietary therapies for epilepsy. *Biomed J* 36 : 2–8
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (Hg). Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Bonn (2015). URL: www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/
- Erickson N, Boscheri A, Linke B, Huebner J (2017) Systematic review: isocaloric ketogenic dietary regimes for cancer patients. *Med Oncol* 34: 72
- Gesellschaft für Neuropädiatrie. S1–Leitlinie 022/21: Ketogene Diäten. AWMF Online Register (2014)
- Och U, Fischer T, Marquardt T (2017) Ketogene Diät – eine Herausforderung für Patienten und Fachkräfte. *Ernährungs Umschau* 64(8): M444–M458
- Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB (2009) Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 324: 1029–1033
- Schroeder U, Himpe B, Pries R et al. (2013) Decline of lactate in tumor tissue after ketogenic diet: in vivo microdialysis study in patients with head and neck cancer. *Nutr Cancer* 65: 843–849
- Bensingher SJ, Christofk HR (2012) New aspects of the Warburg effect in cancer cell biology. *Semin Cell Dev Biol* 23: 352–361
- Sotgia F, Whitaker-Menezes D, Martinez-Outschoorn UE et al. (2012) Mitochondrial metabolism in cancer metastasis: visualizing tumor cell mitochondria and the “reverse Warburg effect” in positive lymph node tissue. *Cell Cycle* 11: 1445–1454
- Martinez-Outschoorn UE, Lin Z, Trimmer C et al. (2011) Cancer cells metabolically “fertilize” the tumor microenvironment with hydrogen peroxide, driving the Warburg effect: implications for PET imaging of human tumors. *Cell Cycle* 10: 2504–2520
- Witkiewicz AK, Whitaker-Menezes D, Dasgupta A et al. (2012) Using the “reverse Warburg effect” to identify high-risk breast cancer patients: stromal MCT4 predicts poor clinical outcome in triple-negative breast cancers. *Cell Cycle* 11: 1108–1117
- Ganapathy V, Thangaraju M, Prasad PD (2009) Nutrient transporters in cancer: relevance to Warburg hypothesis and beyond. *Pharmacol Ther* 121: 29–40
- Raffaghello L, Safdie F, Bianchi G et al. (2010) Fasting and differential chemotherapy protection in patients. *Cell Cycle* 9: 4474–4476
- Lu M, Zhu X, Wang H et al. (2014) Roles of caloric restriction, ketogenic diet and intermittent fasting during initiation, progression and metastasis of cancer in animal models: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 9: e115147
- Oleksyszyn J (2011) The complete control of glucose level utilizing the composition of ketogenic diet with the gluconeogenesis inhibitor, the anti-diabetic drug metformin, as a potential anti-cancer therapy. *Med Hypotheses* 77: 171–173
- Ziegler DR, Oliveira DL, Pires C et al. (2004) Ketogenic diet fed rats have low levels of S100B in cerebrospinal fluid. *Neurosci Res* 50: 375–379
- Kossoff EH, Hartman AL (2012) Ketogenic diets: new advances for metabolism-based therapies. *Curr Opin Neurol* 25: 173–178
- Pfeifer HH, Lyczkowski DA, Thiele EA (2008) Low glycemic index treatment: implementation and new insights into efficacy. *Epilepsia* 49(Suppl 8): 42–45
- Fine EJ, Segal-Isaacson CJ, Feinman RD et al. (2012) Targeting insulin inhibition as a metabolic therapy in advanced cancer: a pilot safety and feasibility dietary trial in 10 patients. *Nutrition* 28: 1028–1035
- Tan-Shalaby JL, Carrick J, Edinger K et al. (2016) Modified Atkins diet in advanced malignancies – final results of a safety and feasibility trial within the Veterans Affairs Pittsburgh Healthcare System. *Nutr Metab (Lond)* 13: 52
- Urbain P, Strom L, Morawski L et al. (2017) Impact of a 6-week non-energy-restricted ketogenic diet on physical fitness, body composition and biochemical parameters in healthy adults. *Nutr Metab (Lond)* 14: 17
- Arends J, Bachmann P, Baracos V et al. (2017) ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 36: 11–48
- Arbeitsgemeinschaft Prävention und Integrative Onkologie (PRIO) (ed.) (2016) Improving nutritional care for cancer patients in Germany. Joint position paper from the German Cancer Society’s (GCS) Working Group on Prevention and Integrative Oncology (PRIO), in collaboration with other associations. *Ernährungs Umschau* 63(2): 43–47

DOI: 10.4455/eu.2017.036